

**Кадников
Леонид Игоревич**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА АРТЕРИАЛЬНЫХ ТРОМБОТИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У ПОЛИМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Екатеринбург – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, доцент **Изможерова Надежда Владимировна**

Официальные оппоненты:

Антонов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Николаев Николай Анатольевич - доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой экстремальной и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в «___» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.074.02,
доктор медицинских наук, профессор

ГРИШИНА

Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – респираторная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 [Zhu et al., 2020]. По своей структуре SARS-CoV-2 идентичен MERS-CoV и SARS-CoV [Зотов С.О. и др., 2021]. Поражение легких является основным клиническим проявлением [Al-Jahdhami et al., 2022], однако подтверждено, что инфекция оказывает отрицательное влияние практически на все системы органов человека. Существуют данные о влиянии COVID-19 на желудочно-кишечный тракт [Galanopoulos et al., 2020], сердечно-сосудистую систему [South, Diz, Chappell, 2020], почки [Oweis et al., 2022], нервную [Harapan, Yoo, 2021] и эндокринную [Ogarek et al., 2022] системы, репродуктивную функцию [Abdel-Moneim, 2021], кожный покров [Galván Casas et al., 2020] и глаза [Sen et al., 2021]. Отдельного внимания заслуживает система гемостаза [de Andrade et al., 2022].

Одной из особенностей поражения системы гемостаза является склонность к возникновению тромботических явлений, причем как венозных, так и артериальных [de Andrade et al., 2022; Castro-Varela et al., 2024]. В совокупности частота артериальных тромботических событий составляет от 3,7 до 4,4% от общего числа госпитализированных больных с коронавирусной инфекцией [Klok et al., 2020; Katsoularis et al., 2021]. Патогенез подобных изменений при COVID-19 остается неясным, однако не вызывает сомнения, что нарушения в системе гемостаза играют существенную роль в развитии и прогрессировании полиорганной недостаточности, декомпенсации хронических заболеваний и возникновении опасных для жизни осложнений, приводящих к летальному исходу [Memar Montazerin et al., 2021].

Предполагается, что склонность к тромбообразованию имеет мультифакторный характер и может быть обусловлена воздействием провоспалительных цитокинов, гипоксии и микрососудистых повреждений, наблюдаемых при COVID-19, а также воздействием вируса непосредственно на тромбоциты, которые являются важнейшими компонентами сосудистого гемостаза и артериального тромбоза [Memar Montazerin et al., 2021; Koupenova et al., 2017; Castro-Varela et al., 2024].

Не все пациенты, даже при тяжелой форме течения коронавирусной инфекции, подвержены возникновению тромботических осложнений и имеют аналогичную друг другу картину тромбоцитарного компонента гемостаза. Это может быть связано как с наличием полиморфизма генов, способствующих повышенной адгезии и увеличению скорости агрегации тромбоцитов [Fevraleva et al., 2023; Siekacz et al., 2023], так и влиянию сопутствующих патологий [Pluthero, Kahr, 2018].

В данном исследовании были выбраны гены *ITGA2* C807T и *ITGB3* T1565C, которые могут оказывать влияние на тромбоцитарное звено гемостаза у пациентов с COVID-19. *ITGA2* и *ITGB3* представляют собой рецепторы гликопротеинов тромбоцитов, относящиеся к семейству интегринов. *ITGA2* играет важную роль в адгезии и активации тромбоцитов, взаимодействуя с коллагеном. *ITGB3* связывает фибриноген после активации тромбоцитов различными стимулами, такими как тромбин и аденозиндифосфат (АДФ), что критически важно для процесса агрегации тромбоцитов [Simou et al., 2017].

Оценка особенностей тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с COVID-19 с учетом полиморбидности и полиморфизма генов может открыть новые возможности для оценки риска тромбообразования, определить категории пациентов, которые нуждаются в

дополнительном обследовании и коррекции проводимой терапии, что обеспечит снижение риска сосудистых катастроф и смертности, персонификацию и оптимизацию лечебного процесса.

Цель исследования

Прогнозирование риска артериальных тромботических осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на основе комплексной оценки сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза с учетом полиморбидности и полиморфизма генов *ITGA2* и *ITGB3*.

Задачи исследования

1. Выявить особенности тромбоцитарного звена гемостаза у полиморбидных лиц с COVID-19.
2. Определить взаимосвязь полиморбидности пациентов с COVID-19 и острым коронарным синдромом, острым коронарным синдромом без коронавирусной инфекции и тромбоцитарного звена системы гемостаза.
3. Оценить взаимосвязь полиморфизма генов *ITGA2* и *ITGB3* и особенностей тромбоцитарного звена системы гемостаза для прогнозирования риска артериальных тромботических осложнений у полиморбидных лиц с COVID-19, с COVID-19 и острым коронарным синдромом.
4. Выявить структуру полиморбидности у лиц с COVID-19, с COVID-19 и острым коронарным синдромом и полиморфизмами генов *ITGA2* и *ITGB3*.

Научная новизна

Представлены актуальные данные об особенностях тромбоцитарного звена гемостаза у полиморбидных лиц с COVID-19 для прогнозирования риска артериальных тромботических осложнений. Обнаружено, что тромбоцитарные индексы и показатели агрегации тромбоцитов с индукторами существенно выше в группе лиц с новой коронавирусной инфекцией, чем без нее.

Впервые определена взаимосвязь полиморбидности и тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией. Высокая степень полиморбидности у пациентов с COVID-19 ассоциирована с более высоким значением среднего объема тромбоцитов по сравнению с умеренной ($p=0,003$) и высокой степенью полиморбидности ($p=0,007$) у пациентов без коронавирусной инфекции.

Показано количество выявленных вариантов генов *ITGA2* и *ITGB3* у пациентов с коронавирусной инфекцией. Представлены новые данные об особенностях тромбоцитарного звена гемостаза у лиц с COVID-19 с учетом полиморфизма генов *ITGA2* и *ITGB3*. Установлено, что взаимосвязь между минорными аллелями и тромбоцитарными индексами отсутствует.

Впервые представлена структура полиморбидности у лиц с новой коронавирусной инфекцией с учетом полиморфизма генов *ITGA2* и *ITGB3*; продемонстрирована взаимосвязь между этими генами и агрегацией тромбоцитов. Обнаружено, что полиморфизм генов *ITGA2* и *ITGB3* у полиморбидных пациентов с COVID-19 способствует более выраженной функциональной активности тромбоцитов по сравнению с пациентами с COVID-19 и ОКС по данным агрегации тромбоцитов с АДФ, коллагеном и эпинефрином.

Теоретическая и практическая значимость

Более выраженная функциональная активность тромбоцитов у лиц с COVID-19 свидетельствует в пользу гипотезы о влиянии вируса SARS-CoV-2 на тромбоцитарное звено гемостаза у полиморбидных пациентов, что способствует риску возникновения артериальных тромботических осложнений.

Результаты работы демонстрируют взаимосвязь между высокой степенью полиморбидности, полиморфизмом генов *ITGA2* и *ITGB3* и более выраженной агрегационной

активностью тромбоцитов у пациентов с COVID-19. Высокая степень полиморбидности и полиморфизм генов *ITGA2* и *ITGB3* являются индикаторами предрасположенности к повышенному тромбообразованию у лиц с новой коронавирусной инфекцией.

Результаты исследования имеют важное практическое значение для оценки риска тромбозов у полиморбидных больных с новой коронавирусной инфекцией, позволяют определить категории пациентов, которые нуждаются в тщательном наблюдении, дополнительном обследовании и коррекции проводимой терапии, что обеспечит снижение вероятности сосудистых катастроф и смертности, персонафикацию и оптимизацию лечебного процесса у пациентов с COVID-19.

Положения, выносимые на защиту

1. У полиморбидных пациентов с COVID-19 отмечается более выраженная агрегационная активность тромбоцитов. Именно коронавирусная инфекция и связанные с ней иммуновоспалительные процессы оказывают основное влияние на количество, размер и агрегационную активность тромбоцитов, способствуя риску возникновения артериальных тромботических осложнений.

2. У лиц с COVID-19 и ОКС с высокой степенью полиморбидности наблюдается больший средний объем тромбоцитов по сравнению с пациентами с ОКС без коронавирусной инфекции, как с умеренной, так и высокой степенью полиморбидности. Степень полиморбидности является важным маркером для определения предрасположенности к повышенному тромбообразованию у лиц с COVID-19.

3. У полиморбидных пациентов с COVID-19 и полиморфизмами генов *ITGA2* и *ITGB3* отмечается более выраженная агрегация тромбоцитов с индукторами, чем у полиморбидных лиц с COVID-19 и ОКС и полиморфизмами данных генов.

4. Полиморфизм гена *ITGA2* C807T ассоциирован с наличием у пациентов с COVID-19 следующих заболеваний: хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе и ожирение. Полиморфизм гена *ITGB3* T1565C не ассоциирован с уровнем полиморбидности исследуемых лиц.

Личный вклад автора в исследование

Личный вклад автора в проведение исследования заключается в следующем: разработка дизайна исследования, отбор и включение пациентов в исследование, анализ медицинских карт стационарных больных, сбор анамнеза, транспортировка образцов крови в лабораторию, подготовка базы данных, статистическая обработка и анализ полученных данных, подготовка публикаций и докладов, внедрение результатов исследования в клиническую практику, написание диссертационной работы.

Внедрение в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику врачей ГАУЗ СО «СОКП Госпиталь для ветеранов войн», ГБУЗ СО «ЦГКБ № 6» и поликлиники ФГБУН ИВТЭ УрО РАН города Екатеринбурга. Результаты, полученные в ходе выполнения работы, используются на занятиях кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России города Екатеринбурга.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 11-й конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2022 г.), III Междисциплинарной конференции по инфектологии УФО (Екатеринбург, 2022 г.), VII Международной научно-практической конференции молодых

ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2022 г.), VI съезде терапевтов Уральского Федерального округа (Екатеринбург, 2022 г.), LXXI Всероссийской образовательной интернет-сессии для врачей (онлайн-формат, 2022 г.), Форуме терапевтов СКФО «Диалоги о внутренней медицине» и III Съезде терапевтов Республики Дагестан (Махачкала, 2023 г.), XVIII национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023 г.), XVIII национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023 г.), V Междисциплинарной конференции по инфектологии Уральского региона (Екатеринбург, 2024 г.), IX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2024 г.), VII Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Екатеринбург, 2024 г.), 32nd Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (Bangkok, 2024 г.), II научно-практической конференции «Клиническая диагностика и персонализированная медицина» (Москва, 2024 г.), XIX национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2024 г.), заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Протокол № 2 от 31.10.2024), на заседании Проблемной комиссии по внутренним болезням и ревматологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Протокол № 5 от 13.12.2024).

По тематике диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 6 в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 2 - в журналах, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 122 страницах машинописного текста и включает в себя все требуемые разделы: введение, обзор литературы, методологию и методы исследования, 3 главы, посвящённые решению поставленных задач, обсуждение, выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 266 источников (53 - отечественные, 213 - зарубежные). Текст диссертации проиллюстрирован 15 таблицами и 8 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России в период с 2021 по 2023 гг.

Первый этап исследования.

Ретроспективное исследование «случай-контроль». Включено 192 пациента (96 пар). Группа 1 – полиморбидные лица с COVID-19 и ОКС, Группа 2 – полиморбидные лица с ОКС без COVID-19. Группы сопоставимы по полу и возрасту. Используются данные медицинских карт стационарных больных ГАУЗ СО «Верхнепышминская ЦГБ им. П.Д. Бородина» г. Верхняя Пышма и МО «Новая больница» г. Екатеринбург.

Второй этап исследования.

Проспективное исследование «случай-контроль». Включено 75 полиморбидных пациентов. Группа 1 – 25 человек с COVID-19, Группа 2 – 25 человек с COVID-19 и ОКС, Группа 3 – 25 пациентов с ОКС без новой коронавирусной инфекции. Группы сопоставимы по возрасту и индексу массы тела. Пациенты, согласно маршрутизации, находились на лечении в разных стационарах Свердловской области: ГАУЗ СО ЦГКБ №24 г. Екатеринбург и МО «Новая больница» г. Екатеринбург.

Критерии включения: полиморбидные пациенты мужского и женского пола старше 18 лет, отсутствие приема иммуносупрессивных и антиагрегантных препаратов до момента оказания медицинской помощи на этапе текущей госпитализации, информированное добровольное согласие.

Критерии невключения: несовершеннолетние лица, отсутствие полиморбидности, прием иммуносупрессивных и антиагрегантных препаратов до текущей госпитализации.

Критерии исключения: отказ от участия, развитие венозных тромбоэмболических событий во время госпитализации.

Диагноз ОКС основывался на данных клинической картины, количественном определении тропонина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы МВ (КФК МВ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), данных электрокардиографии (ЭКГ) и коронароангиографии (КАГ) согласно клиническим рекомендациям [РКО, 2020; Барбараш О.Л. и др., 2021].

Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 определялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), методом иммуноферментного анализа (ИФА) и выявлением поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) в соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). На период проведения первого этапа были использованы: версия 8 от 03.09.2020 [временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 8, 2020] и версия 9 от 26.10.2020 [временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 9, 2020]. На период проведения второго этапа исследования: версия 15 от 22.02.2022 [временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 15, 2022], версия 16 от 18.08.2022 [временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 16, 2022], версия 17 от 14.12.2022 [временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 17, 2022] и версия 18 от 26.10.2023 [временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 18, 2023].

Выявление больных, принимавших антиагрегантные и иммуносупрессивные лекарственные средства до текущей госпитализации, а также наличие полиморбидности проводилось на основании данных анамнеза пациентов.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России протоколом № 9 от 22.10.2021. Проведение молекулярно-генетического тестирования генов *ITGA2* и *ITGB3* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, в том числе форма информированного добровольного согласия и протокол исследования были одобрены дополнительно Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России протоколом № 2 от 18.02.2022. При проведении исследования были соблюдены принципы Хельсинской Декларации и стандарты надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

Общая характеристика пациентов первого этапа исследования представлена в таблице 1.

Степень поражения легких по данным КТ у полиморбидных пациентов первого этапа исследования с COVID-19 + ОКС составила 2 (1÷3). Пациентам с ОКС без COVID-19 компьютерная томография легких не проводилась.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов первого этапа исследования

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 96	Полиморбидные пациенты с ОКС n = 96	p
Медиана (25 % ÷ 75 %)			
Возраст, годы	63,0 (58,0÷73,0)	63,0 (55,0÷71,0)	0,817
САД, мм рт.ст.	130,0 (120,0÷140,0)	140 (130÷160)	<0,001*
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (70,0÷90,0)	83,0 (80,0÷100,0)	<0,001*
ЧСС, в мин	78,0 (70,0÷92,0)	76,0 (68,0÷90,0)	0,256
ЧДД, в мин	18,0 (18,0÷20,0)	16,0 (16,0÷16,0)	<0,001*
Индекс Charlson, баллы	5,0 (4,0÷6,0)	4,0 (4,0÷6,0)	0,047*
Длительность пребывания в стационаре, дни	14,0 (11,0÷19,0)	9,0 (9,0÷9,0)	<0,001*
Количество пациентов, n			
Мужской пол	61	61	1,000
АГ	89	86	0,446
ХСН	91	92	0,773
Стабильная стенокардия	26	2	<0,001**
ФП	15	17	0,556
Ожирение	10	29	<0,001**
Анемия	27	10	0,002**
СД 2 типа	25	18	0,226
ХБП	16	8	0,081

Примечания:

*Различие групп значимо при $p < 0,050$, критерий Манна-Уитни;**Различие групп значимо при $p < 0,050$, двусторонний точный критерий Фишера.

Общая характеристика пациентов второго этапа исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов второго этапа исследования

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n=25	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n=25	Полиморбидные пациенты с ОКС n=25	p
Медиана (25 % ÷ 75 %)				
Возраст, годы	58,0 (50,0÷64,0)	62,0 (58,0÷64,0)	60,0 (51,0÷67,0)	0,422
ИМТ, кг/м ²	26,9 (22,4÷34,4)	29,4 (24,6÷35,2)	28,3 (25,3÷31,4)	0,587
Объем поражения легких по данным КТ, %	15,0 (5,0÷25,0)	12,5 (0÷35,0)	–	0,785
САД, мм рт.ст.	130,0 (120,0÷149,0)	134,0 (130,0÷150,0)	140,0 (130,0÷150,0)	0,482
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (70,0÷90,0)	80,0 (79,0÷90,0)	80,0 (70,0÷92,0)	0,687
ЧСС, в мин	100,0 (90,0÷110,0) †‡	76,0 (67,0÷83,0) †	75,0 (68,0÷76,0) ‡	<0,001*
ЧДД, в мин	20,0 (18,0÷22,0) ‡	18,0 (18,0÷20,0) ^	16,0 (16,0÷18,0) ‡^	<0,001*
Индекс Charlson, баллы	4,0 (3,0÷4,0)	4,0 (3,0÷5,0)	4,0 (3,0÷5,0)	0,471
Длительность пребывания в стационаре, дни	9,5 (7,5÷14) ‡	10,5 (8÷13) ^	7,0 (7,0÷8,0) ‡^	0,001*

Примечания:

*Различие трёх групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса;

†Значимое различие групп COVID-19 и COVID-19 + ОКС при $p < 0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп COVID-19 и ОКС при $p < 0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

^Значимое различие групп COVID-19 + ОКС и ОКС при $p < 0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Анализ сопутствующих заболеваний у пациентов проводился методом анализа данных медицинской документации на первом этапе исследования и методом опроса пациентов на втором этапе исследования.

Индекс полиморбидности Charlson, который учитывает количество сопутствующих заболеваний и прогнозирует выживаемость пациентов в течение ближайших 10 лет, был рассчитан на основании оригинальной шкалы, предложенной М. Charlson и др. в 1987 году [Charlson et al., 1987] с некоторыми дополнениями. У пациентов учитывалась любая стадия хронической сердечной недостаточности, не только застойная. Также при оценке заболеваний печени учитывалось наличие неалкогольного активного стеатогепатита.

При оценке показателей крови у пациентов на первом этапе исследования были использованы автоматические гематологические анализаторы Mindray BC-5150 (Китай) и ABX Micros-60 (France), результаты которых были сопоставимы.

Оценка показателей крови у пациентов на втором этапе исследования проводилась на одной базе с использованием автоматического гематологического анализатора XN-2000, Sysmex (Япония).

Были исследованы следующие параметры: количество тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов, тромбокрит, коэффициент больших тромбоцитов, количество лимфоцитов.

На обоих этапах исследования было определено отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов. Расчет данного показателя проводился методом деления количества тромбоцитов к количеству лимфоцитов с использованием непрограммируемого калькулятора. Данный параметр не имеет референсных значений. Чем более высокое значение, тем более сильное протромботическое и провоспалительное состояние имеется у пациента [Pruc et al., 2023].

Функциональная активность тромбоцитов определена методом оценки агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, коллаген и эпинефрин). Оценка агрегации проводилась на одной базе с помощью анализатора ChronoLog 700 (США).

Генетическое исследование выполнено методом полимеразной цепной реакции с помощью детектирующего амплификатора DTprime ДТ-96 (Россия). Расчёт распределения частот аллелей по закону Харди–Вайнберга производили с помощью онлайн-калькуляторов (<https://www.had2know.org/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html> и <https://www.had2know.org/academics/chi-square-test-calculator.html>).

Статистическая обработка

Статистическая обработка проводилась в программе «Statistica 13.0.» (США) (№ лицензии JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Нормальность распределения оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка. Данные представлены как медиана и квартили (25 % ÷ 75 %). С целью выявления статистически значимых различий для качественных показателей были использованы: критерий χ^2 -Пирсона, двусторонний точный критерий Фишера. Для выявления статистически значимых различий для количественных показателей – Манна-Уитни и

Краскела-Уоллиса. Уровень значимости $p < 0,050$. При проведении апостериорных попарных сравнений вводилась поправка Бонферрони; статистически значимыми различия считали при значениях $p < 0,017$ при наличии трех групп, $p < 0,008$ при наличии четырех групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования особенностей тромбоцитарного звена системы гемостаза у полиморбидных лиц с COVID-19

Исследуемые параметры тромбоцитарного звена гемостаза первого этапа исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Тромбоцитарные параметры у пациентов первого этапа исследования

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 96	Полиморбидные пациенты с ОКС n = 96	p
Медиана (25 % ÷ 75 %)			
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	242,00 (178,00÷299,00)	236,00 (199,00÷291,00)	0,927
Средний объем тромбоцитов, фл	10,00 (9,30÷11,50)	8,00 (7,60÷8,80)	$<0,001^*$
Ширина распределения тромбоцитов, %	16,20 (15,90÷16,40)	15,70 (14,70÷16,70)	$<0,001^*$
Тромбоцит, %	0,24 (0,18÷0,30)	0,19 (0,16÷0,24)	$<0,001^*$

Примечания:

*Различие групп значимо при $p < 0,050$, критерий Манна-Уитни.

По данным таблицы 3 у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС по сравнению с полиморбидными пациентами с ОКС наблюдались большие значения среднего уровня тромбоцитов ($p < 0,001$), ширины распределения тромбоцитов ($p < 0,001$) и тромбоцита ($p < 0,001$) при одинаковом уровне количества тромбоцитов ($p = 0,927$).

С целью расчета показателя «Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов» у пациентов первого этапа исследования было проанализировано количество лимфоцитов: 1,49 ($1,17 \div 2,07$) $\times 10^9/\text{л}$ у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС против 2,00 ($1,50 \div 2,70$) у полиморбидных пациентов с ОКС, $p < 0,001$.

Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (PLR) представлено на рисунке 1.

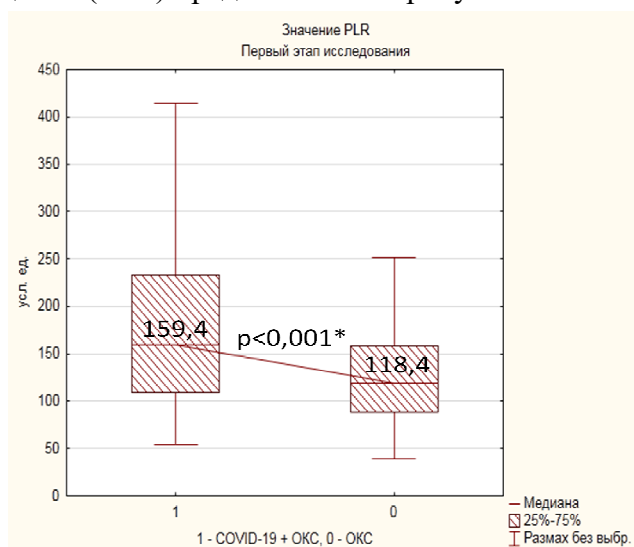


Рисунок 1 - Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (PLR) у пациентов первого этапа исследования.

Примечания:

*Различие двух групп значимо при $p < 0,050$, критерий Манна-Уитни.

По данным рисунка 1 полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС имели большее значение PLR, чем полиморбидные пациенты с ОКС ($p < 0,001$).

Исследуемые параметры тромбоцитарного звена гемостаза второго этапа исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Тромбоцитарные параметры у пациентов второго этапа исследования

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n=25	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n=25	Полиморбидные пациенты с ОКС n=25	p
Медиана (25 % ÷ 75 %)				
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	259,00 (224,00÷343,00) ‡	227,00 (194,00÷300,00)	221,00 (201,00÷234,00) ‡	0,046*
Средний объем тромбоцитов, фл	11,00 (10,40÷11,90) ‡	10,80 (10,30÷11,50) ^	10,20 (9,80÷10,70) ‡^	<0,001*
Коэффициент больших тромбоцитов, %	33,50 (28,00÷39,70) ‡	31,70 (26,80÷37,30) ^	27,20 (24,70÷29,80) ‡^	0,002*
Ширина распределения тромбоцитов, %	13,10 (12,00÷14,50) ‡	12,40 (11,70÷14,40)	11,90 (11,20÷12,50) ‡	0,028*

Примечания:

*Различие трёх групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса;

‡Значимое различие групп COVID-19 и ОКС при $p < 0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

^Значимое различие групп COVID-19 + ОКС и ОКС при $p < 0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

По данным таблицы 4 у полиморбидных пациентов с COVID-19 по сравнению с полиморбидными пациентами с ОКС наблюдались большие значения количества тромбоцитов ($p=0,008$), среднего объема тромбоцитов ($p<0,001$), коэффициента больших тромбоцитов ($p<0,001$) и ширины распределения тромбоцитов ($p=0,008$). Также у пациентов с COVID-19 + ОКС по сравнению с пациентами с ОКС наблюдались большие значения среднего объема тромбоцитов ($p<0,001$) и коэффициента больших тромбоцитов ($p=0,009$).

С целью расчета показателя «Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов» у пациентов второго этапа исследования также было проанализировано количество лимфоцитов: 1,76 (1,22÷2,65) $\times 10^9/\text{л}$ у пациентов с COVID-19 против 1,84 (1,52÷2,19) у пациентов с COVID-19 + ОКС и 2,11 (1,76÷2,73) у пациентов с ОКС, $p=0,211$.

Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (PLR) представлено на рисунке 2.

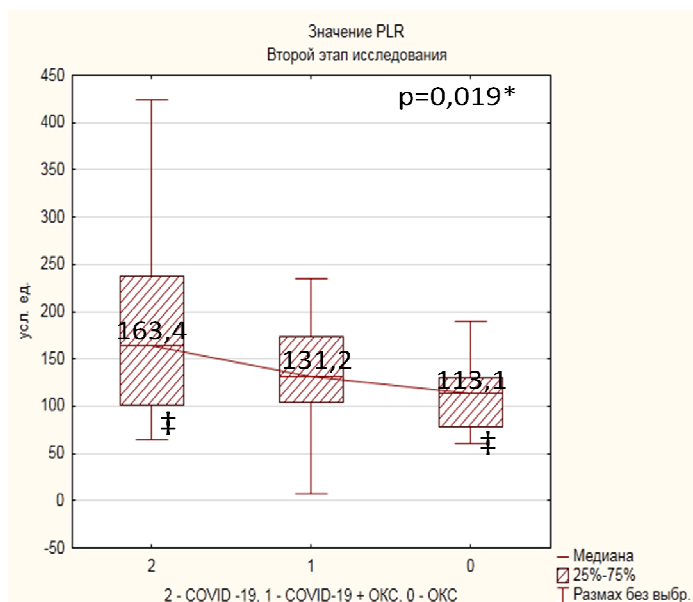


Рисунок 2 - Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов (PLR) у пациентов второго этапа исследования.

Примечания:

*Различие трёх групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса;

‡Значимое различие групп COVID-19 и ОКС при $p < 0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

По данным рисунка 2 полиморбидные пациенты с COVID-19 имели большее значение PLR, чем полиморбидные пациенты с ОКС ($p = 0,007$).

Как в первом этапе исследования, так и во втором было обнаружено, что средний объем тромбоцитов и связанные с ним тромбоцитарные индексы (ширина распределения тромбоцитов, тромбоцитрит, коэффициент больших тромбоцитов) и отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов были существенно выше в группе лиц с COVID-19.

У пациентов исследуемых групп на момент оказания медицинской помощи во время госпитализации была использована антитромботическая и иммуносупрессивная терапия.

У пациентов первого этапа исследования двойная антиагрегантная терапия была назначена 95 полиморбидным пациентам (99%) с COVID-19 + ОКС и 96 полиморбидным пациентам (100%) с ОКС, $p = 0,316$. Антикоагулянты (эноксапарин натрия, гепарин натрия) были назначены 96 полиморбидным пациентам (100%) с COVID-19 + ОКС и 96 полиморбидным пациентам (100%) с ОКС, $p = 1,000$. Глюкокортикостероиды были назначены 26 полиморбидным пациентам (27%) с COVID-19 + ОКС и 2 полиморбидным пациентам (2%) с ОКС, $p < 0,001$.

Количество назначенных антиагрегантов (АСК, клопидогрел, тикагрелор) пациентам первого этапа исследования представлено на рисунке 3.

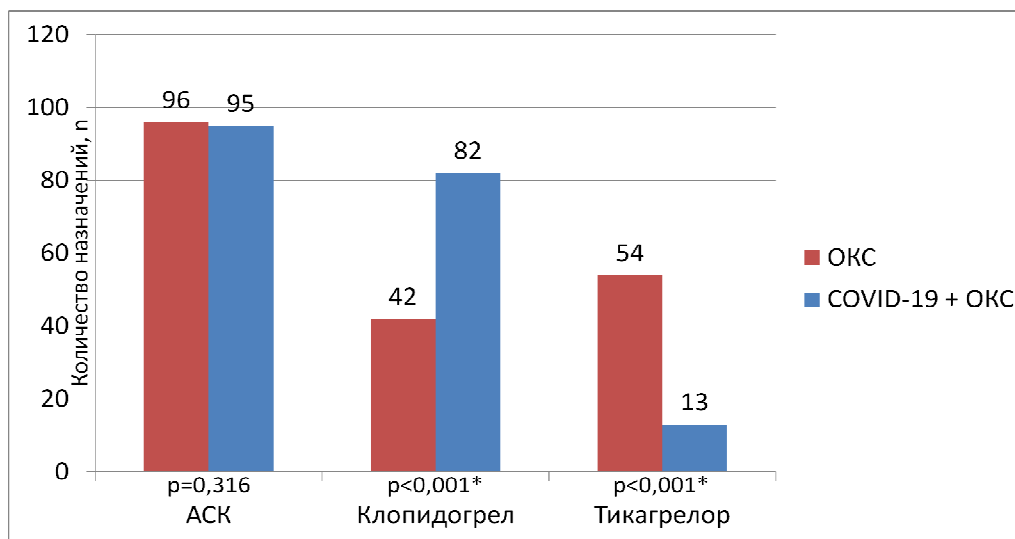


Рисунок 3 - Количество назначенных антиагрегантов пациентам первого этапа исследования.

Примечания:

*Различие групп значимо при $p < 0,050$, двусторонний точный критерий Фишера.

По данным рисунка 3 частота назначения ацетилсалициловой кислоты составила 100% в обеих группах, учитывая отсутствие антиагрегантной терапии у 1 человека с COVID-19 + OKC. Частота назначения клопидогрела составила 86% в группе полиморбидных пациентов с COVID-19 + OKC и 44% в группе полиморбидных пациентов с OKC, частота назначения тикагрелора – 14% и 56%, соответственно.

У пациентов второго этапа исследования антиагрегантная терапия была назначена 3 полиморбидным пациентам (12%) с COVID-19, 25 полиморбидным пациентам (100%) с COVID-19 + OKC и 25 полиморбидным пациентам (100%) с OKC, $p = 0,001$. Антикоагулянты (эноксапарин натрия, гепарин натрия) были назначены 21 полиморбидному пациенту (84%) с COVID-19, 25 полиморбидным пациентам (100%) с COVID-19 + OKC и 25 полиморбидным пациентам (100%) с OKC, $p = 0,015$. Глюкокортикостероиды были назначены 11 полиморбидным пациентам (44%) с COVID-19, 2 полиморбидным пациентам (8%) с COVID-19 + OKC и 0 полиморбидным пациентам (0%) с OKC, $p < 0,001$.

Количество назначенных антиагрегантов (АСК, клопидогрел, тикагрелор) пациентам второго этапа исследования представлено на рисунке 4.

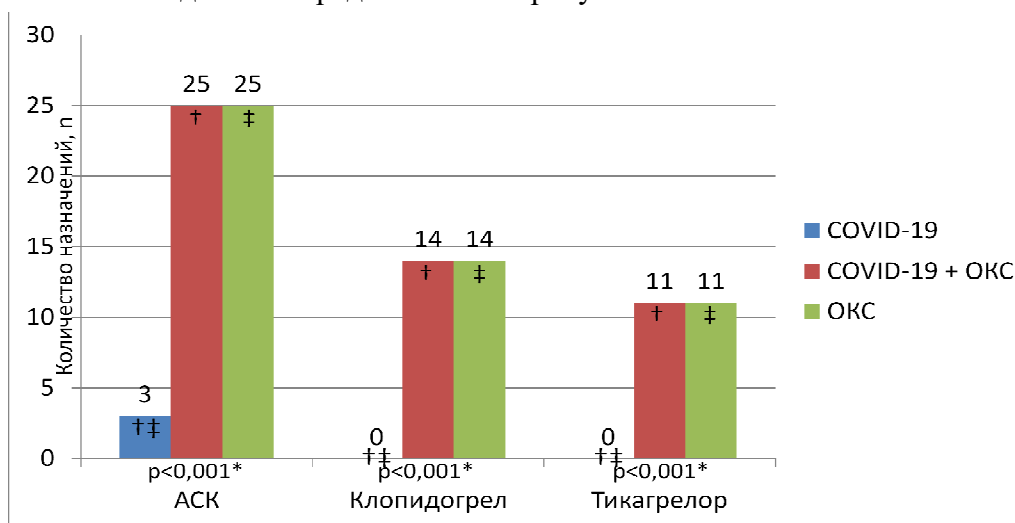


Рисунок 4 - Количество назначенных антиагрегантов пациентам второго этапа исследования.

Примечания:

*Различие трёх групп значимо при $p < 0,050$, точный критерий Фишера;

†Значимое различие групп COVID-19 и COVID-19 + ОКС при $p < 0,017$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп COVID-19 и ОКС при $p < 0,017$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони.

По данным рисунка 4 частота назначения ацетилсалициловой кислоты составила 12% в группе полиморбидных пациентов с COVID-19 и по 100% в группах полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС и ОКС. Частота назначения клопидогрела составила 0% в группе полиморбидных пациентов с COVID-19 и по 56% в группах полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС и ОКС, частота назначения тикагрелора – 0%, 44% и 44%, соответственно.

Исследование агрегации тромбоцитов с индукторами выполнялось на втором этапе исследования (таблица 5).

Таблица 5 – Агрегация тромбоцитов с индукторами у пациентов второго этапа исследования

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n=25	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n=25	Полиморбидные пациенты с ОКС n=25	p
Медиана (25 % ÷ 75 %)				
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	61,0 (56,0÷66,0) †‡	48,5 (28,0÷57,0) †^	28,0 (22,0÷39,0) ‡^	<0,001*
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	65,5 (61,5÷72,0) †‡	57,0 (41,0÷67,5) †	54,0 (42,0÷57,0) ‡	<0,001*
Агрегация тромбоцитов с эпинефрином, %	58,8 (53,0÷65,0) †‡	40,0 (24,5÷55,0) †^	21,0 (15,0÷30,0) ‡^	<0,001*

Примечания:

*Различие трёх групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса;

†Значимое различие групп COVID-19 и COVID-19 + ОКС при $p < 0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп COVID-19 и ОКС при $p < 0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

^Значимое различие групп COVID-19 + ОКС и ОКС при $p < 0,017$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

По данным таблицы 5 в исследовании наблюдалась значимо более высокая агрегационная активность с индукторами (АДФ, коллаген и эпинефрин) у полиморбидных пациентов с COVID-19, по сравнению с COVID-19 + ОКС ($p < 0,001$; $p = 0,003$; $p = 0,002$) и ОКС без коронавирусной инфекции ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$), соответственно. В то же время наблюдалась более интенсивная индуцированная агрегация тромбоцитов с АДФ ($p = 0,011$) и эпинефрином ($p = 0,002$) в группе COVID-19 + ОКС по сравнению с группой ОКС.

Полученные данные свидетельствуют в пользу гипотезы о значимом влиянии коронавирусной инфекции на тромбоцитарное звено системы гемостаза у полиморбидных пациентов. SARS-CoV-2 способствует более выраженной агрегации и гиперреактивности тромбоцитов, что увеличивает риск возникновения артериальных тромботических осложнений.

Результаты исследования взаимосвязи полиморбидности пациентов с COVID-19 и тромбоцитарного звена системы гемостаза

С целью выявления взаимосвязи полиморбидности пациентов с COVID-19 и тромбоцитарного звена гемостаза было произведено сравнение групп пациентов второго этапа исследования (COVID-19 + ОКС и ОКС).

Индекс полиморбидности Charlson у пациентов с COVID-19 + ОКС составил 4 (3÷5) балла; с ОКС – 4 (3÷5) балла, $p = 0,969$.

В группе полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС хроническая сердечная недостаточность встречалась у 19 пациентов, в группе полиморбидных пациентов с ОКС – у 24 пациентов, $p=0,042$. Хроническая болезнь почек с СКФ ≤ 59 мл/мин встречалась у 4 человек с COVID-19 + ОКС и у 0 человек с ОКС, $p=0,037$.

По остальным заболеваниям, используемым при расчете индекса Charlson, различий выявлено не было.

В исследуемых группах были выделены подгруппы, в зависимости от индекса полиморбидности Charlson: группа с умеренной степенью полиморбидности – 3 балла и менее, группа с высокой степенью полиморбидности – от 4 баллов и выше.

Тромбоцитарные параметры системы гемостаза у полиморбидных больных представлены в таблице 6.

С целью расчета показателя «Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов» представленного в таблице 6 у пациентов было проанализировано количество лимфоцитов: у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС количество лимфоцитов составило $1,89 (1,52 \div 2,19) \times 10^9/\text{л}$ (индекс Charlson ≤ 3 баллов), $1,79 (1,45 \div 2,19) \times 10^9/\text{л}$ (индекс Charlson ≥ 4 баллов); у полиморбидных пациентов с ОКС – $2,69 (2,11 \div 2,87) \times 10^9/\text{л}$ и $1,83 (1,42 \div 2,26) \times 10^9/\text{л}$, соответственно, $p=0,104$.

Таблица 6 – Тромбоцитарные параметры гемостаза в зависимости от полиморбидности исследуемых лиц

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		Полиморбидные пациенты с ОКС n = 25		p
	Индекс Charlson ≤ 3 баллов n = 9	Индекс Charlson ≥ 4 баллов n = 16	Индекс Charlson ≤ 3 баллов n = 10	Индекс Charlson ≥ 4 баллов n = 15	
Медиана (25 % ÷ 75 %)					
Количество тромбоцитов, x 10 ⁹ /л	204,00 (194,00÷289,00)	229,00 (188,00÷311,50)	227,00 (220,00÷276,00)	209,00 (193,00÷233,00)	0,495
Средний объем тромбоцитов, фл	10,80 (10,20÷11,00)	10,90 (10,30÷11,90) $\mp$ $\dagger$	10,00 (9,70÷10,30) $\mp$	10,20 (9,80÷10,70) $\dagger$	0,006 *
Коэффициент больших тромбоцитов, %	31,70 (26,60÷32,80)	31,80 (27,00÷39,80)	26,10 (23,80÷28,20)	27,40 (24,90÷31,00)	0,053
Ширина распределения тромбоцитов, %	12,40 (11,70÷13,80)	12,50 (11,70÷14,70)	11,80 (11,10÷12,30)	12,20 (11,20÷12,70)	0,202
Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов,	119,10 (107,90÷173,10)	143,20 (97,00÷171,80)	88,40 (76,10÷119,30)	115,50 (85,40÷140,30)	0,227

усл. ед.					
----------	--	--	--	--	--

Примечания:

*Различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса;

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 + ОКС (индекс Charlson ≥ 4 баллов) и ОКС (индекс Charlson ≤ 3 баллов) при $p < 0,008(3)$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 + ОКС (индекс Charlson ≥ 4 баллов) и ОКС (индекс Charlson ≥ 4 баллов) при $p < 0,008(3)$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

По данным таблицы 6 у лиц с COVID-19 и ОКС с высокой степенью полиморбидности наблюдается больший объем тромбоцитов по сравнению с пациентами с ОКС без коронавирусной инфекции, как с умеренной ($p = 0,003$), так и высокой степенью полиморбидности ($p = 0,007$).

Результаты исследования агрегации тромбоцитов с индукторами у полиморбидных больных представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Агрегация тромбоцитов с индукторами в зависимости от полиморбидности пациентов

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		Полиморбидные пациенты с ОКС n = 25		p
	Индекс Charlson ≤ 3 баллов n = 9	Индекс Charlson ≥ 4 баллов n = 16	Индекс Charlson ≤ 3 баллов n = 10	Индекс Charlson ≥ 4 баллов n = 15	
Медиана (25 % ÷ 75 %)					
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	49,0 (41,0÷62,0)	48,0 (23,0÷56,0)	26,0 (19,0÷37,0)	34,0 (24,0÷41,0)	0,041*
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	65,0 (57,0÷68,0)	56,0 (39,0÷62,0)	55,5 (44,0÷67,0)	52,0 (37,0÷57,0)	0,199
Агрегация тромбоцитов с эпинефрином, %	47,0 (36,0÷56,0) ‡	36,0 (22,0÷54,0)	17,5 (9,0÷22,0) ‡	29,0 (15,0÷36,0)	0,008*

Примечания:

*Различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса;

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 + ОКС (индекс Charlson ≤ 3 баллов) и ОКС (индекс Charlson ≤ 3 баллов) при $p < 0,008(3)$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

При сравнении четырех групп выявлено статистически значимое различие по параметру «Агрегация тромбоцитов с АДФ», однако, при проведении попарных апостериорных сравнений группы оказались неразличимы.

Также по данным таблицы 9 выявлено, что агрегация тромбоцитов с эпинефрином больше в группе COVID-19 + ОКС (индекс Charlson ≤ 3 баллов) по сравнению с ОКС (индекс Charlson ≤ 3 баллов), $p = 0,002$.

Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи степени полиморбидности и выраженности изменений тромбоцитарного звена гемостаза. Исходя из того, что средний объем тромбоцитов статистически значимо больше в группе COVID-19 + ОКС с высокой степенью полиморбидности по сравнению с пациентами с ОКС без коронавирусной инфекции, как с умеренной, так и высокой степенью полиморбидности, и агрегация тромбоцитов с эпинефрином больше в группе COVID-19 + ОКС по сравнению с ОКС с умеренной степенью полиморбидности, можно сделать вывод о непосредственном влиянии, как вируса SARS-CoV-2, так и степени полиморбидности на тромбоцитарное звено гемостаза, в частности, на средний объем тромбоцита, что способствует риску артериальных тромботических осложнений.

Результаты исследования особенностей тромбоцитарного звена системы гемостаза и структуры полиморбидности у лиц с COVID-19 и различными аллельными вариантами полиморфных генов *ITGA2* и *ITGB3*

С целью выявления взаимосвязи различных вариантов генов *ITGA2* и *ITGB3* и тромбоцитарного звена гемостаза с исследованием структуры полиморбидности у пациентов с COVID-19 было произведено сравнение групп пациентов второго этапа исследования (полиморбидные пациенты с COVID-19 и полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС).

Количество выявленных полиморфных вариантов гена интегрин *ITGA2* C807T представлено на рисунке 5.

Распределение частот аллелей *ITGA2* C807T в исследуемых группах соответствовало закону Харди–Вайнберга. У полиморбидных пациентов с COVID-19: $\chi^2=0,164$, $p=0,686$. У полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС: $\chi^2=2,334$, $p=0,127$.

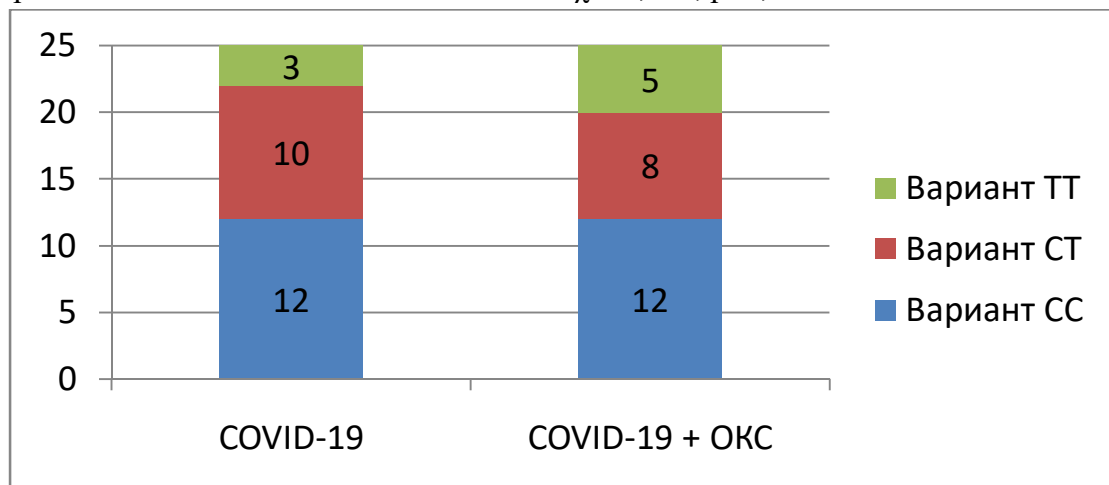


Рисунок 5 – Количество выявленных полиморфных вариантов гена интегрин *ITGA2* C807T.

У 13 полиморбидных пациентов с COVID-19 и 13 полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС, $p=1,000$, выявлена аллель Т гена *ITGA2* C807T, обуславливающая предрасположенность пациентов к возникновению тромботических явлений.

Количество выявленных полиморфных вариантов гена интегрин *ITGB3* T1565C представлено на рисунке 6.

Распределение частот аллелей *ITGB3* T1565C в исследуемых группах также соответствовало закону Харди–Вайнберга. У полиморбидных пациентов с COVID-19: $\chi^2=0$, $p=1,000$. У полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС: $\chi^2=0,465$, $p=0,495$.

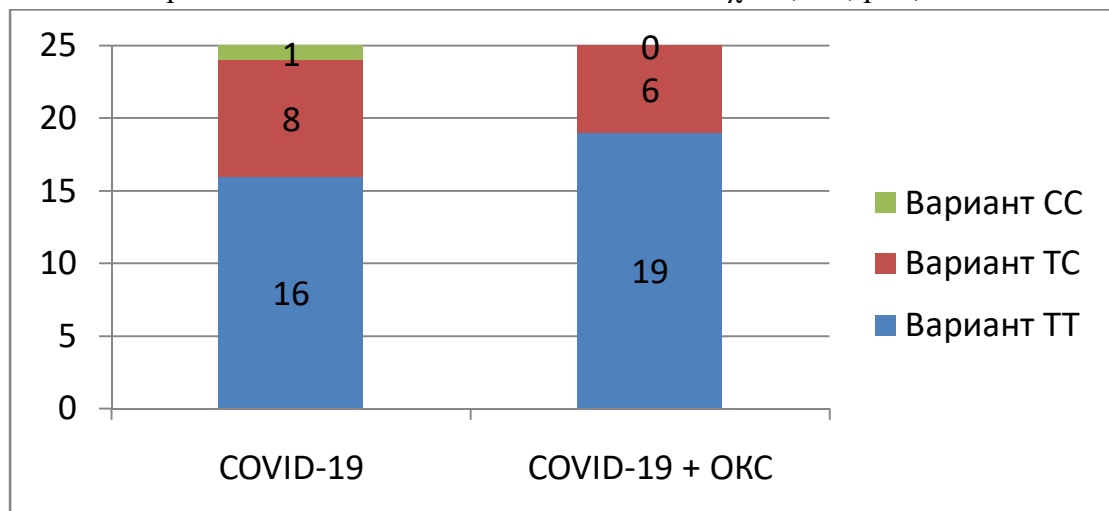


Рисунок 6 – Количество выявленных полиморфных вариантов генов интегрин *ITGB3* T1565C.

У 9 полиморбидных пациентов с COVID-19 и 6 полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС, $p=0,355$, выявлена аллель С гена *ITGB3* T1565C, способствующая развитию тромботических событий.

Необходимо отметить, что в группе пациентов с COVID-19 выявлено 4 летальных случая, а в группе COVID-19 + ОКС – 6.

Среди нелетальных случаев ХОБЛ была выявлена у 3 полиморбидных пациентов; среди летальных случаев у полиморбидных пациентов с COVID-19 – у 1 человека; среди летальных случаев у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС – у 3 человек, $p=0,016$. По наличию других заболеваний различий выявлено не было.

Среди летальных случаев полиморбидных больных с COVID-19 не выявлено пациентов, имеющих аллель Т гена *ITGA2* C807T. У 1 пациента с COVID-19 выявлена аллель С гена *ITGB3* T1565C.

Среди летальных случаев полиморбидных больных с COVID-19 + ОКС выявлено 2 пациента, имеющих аллель Т гена *ITGA2* C807T. У 2 полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС выявлена аллель С гена *ITGB3* T1565C. Причем у 1 пациента с COVID-19 + ОКС обнаружены и аллель Т гена *ITGA2* C807T и аллель С гена *ITGB3* T1565C.

Ограниченный размер исследуемой выборки не позволяет судить о влиянии минорных аллелей исследуемых генов на наступление летального исхода у пациентов с COVID-19.

В исследуемых группах был проведен анализ особенностей тромбоцитарного звена системы гемостаза в зависимости от наличия минорной аллели генов *ITGA2* C807T и *ITGB3* T1565C (таблица 8 и таблица 9).

Таблица 8 – Тромбоцитарные параметры полиморбидных пациентов в зависимости от наличия аллели Т гена интегрин *ITGA2* C807T

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	
Медиана (25 % ÷ 75 %)					
Количество тромбоцитов, х 10 ⁹ /л	234,00 (207,00÷288,00)	339,00 (246,00÷422,00)	215,50 (177,50÷288,50)	284,00 (197,00÷300,00)	0,089
Средний объем тромбоцитов, фл	11,50 (11,00÷12,00)	10,50 (10,20÷11,00)	10,90 (10,30÷11,30)	10,80 (10,30÷11,70)	0,136
Коэффициент больших тромбоцитов, %	35,40 (33,70÷41,90)	29,10 (26,00÷33,00)	31,20 (26,30÷35,00)	31,70 (27,10÷38,10)	0,108
Ширина распределения тромбоцитов, %	13,70 (13,10÷15,40)	12,00 (11,10÷13,50)	12,30 (11,50÷14,00)	12,70 (11,70÷14,70)	0,116
Отношение абсолютного количества тромбоцитов к	121,60 (80,80÷171,80)	198,30 (136,10÷260,00)	124,70 (86,90÷153,60)	162,10 (103,50÷176,50)	0,038*

абсолютному количеству лимфоцитов, усл. ед.					
---	--	--	--	--	--

Примечания:

*Различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса.

С целью расчета показателя «Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов» представленного в таблице 8 у пациентов было проанализировано количество лимфоцитов. У полиморбидных пациентов с COVID-19 количество лимфоцитов составило $1,84 (1,45 \div 2,73) \times 10^9/\text{л}$ (вариант СС), $1,76 (1,05 \div 2,52) \times 10^9/\text{л}$ (варианты СТ, ТТ); у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС – $1,87 (1,57 \div 2,15) \times 10^9/\text{л}$ и $1,73 (1,28 \div 2,24) \times 10^9/\text{л}$, соответственно, $p=0,961$.

При проведении попарных апостериорных сравнений, с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, статистическая значимость ($p < 0,008(3)$) между тромбоцитарными параметрами в зависимости от наличия аллели Т гена интегрин *ITGA2* С807Т достигнута не была.

Таблица 9 – Тромбоцитарные параметры полиморбидных пациентов в зависимости от наличия аллели С гена интегрин *ITGB3* T1565C

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант ТТ n = 16	Варианты ТС и СС n = 9	Вариант ТТ n = 19	Варианты ТС и СС n = 6	
Медиана (25 % ÷ 75 %)					
Количество тромбоцитов, x 10 ⁹ /л	252,50 (212,00÷344,00)	317,00 (242,00÷343,00)	227,00 (181,00÷300,00)	229,00 (197,00÷347,00)	0,382
Средний объем тромбоцитов, фл	10,90 (10,40÷11,70)	11,00 (10,70÷11,90)	11,00 (10,30÷11,60)	10,30 (10,00÷10,80)	0,389
Коэффициент больших тромбоцитов, %	32,40 (27,00÷37,90)	33,50 (30,60÷40,70)	32,30 (27,10÷38,00)	27,00 (24,80÷31,40)	0,399
Ширина распределения тромбоцитов, %	13,10 (11,60÷14,40)	13,40 (12,50÷14,50)	12,70 (12,10÷14,70)	11,60 (11,20÷12,30)	0,542
Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов, усл. ед.	180,30 (90,00÷257,30)	134,40 (113,20÷163,40)	131,20 (90,60÷176,50)	132,90 (103,50÷162,10)	0,535

С целью расчета показателя «Отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов» представленного в таблице 9 у пациентов также было

проанализировано количество лимфоцитов. У полиморбидных пациентов с COVID-19 количество лимфоцитов составило $1,70 (1,08 \div 2,49) \times 10^9/\text{л}$ (вариант ТТ), $2,40 (1,58 \div 2,80) \times 10^9/\text{л}$ (варианты ТС, СС); у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС – $1,73 (1,28 \div 2,24) \times 10^9/\text{л}$ и $1,95 (1,73 \div 2,14) \times 10^9/\text{л}$, соответственно, $p=0,418$.

При проведении попарных апостериорных сравнений, с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, статистическая значимость ($p < 0,008(3)$) между исследуемыми параметрами в зависимости от наличия аллели С гена интегрин *ITGB3 T1565C* достигнута не была.

В исследовании были выявлены различия при анализе агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, коллаген, эпинефрин) (таблица 10 и таблица 11).

По данным таблицы 10 при проведении попарных апостериорных сравнений были получены статистически значимые различия между параметрами агрегации тромбоцитов с АДФ ($p=0,004$) и коллагеном ($p=0,004$) у полиморбидных пациентов с COVID-19 (вариант СС) и COVID-19 + ОКС (вариант СС). Также статистически значимые различия были получены между параметрами агрегации тромбоцитов с АДФ ($p < 0,001$), коллагеном ($p=0,007$) и эпинефрином ($p=0,007$) у полиморбидных пациентов с COVID-19 (варианты СТ, ТТ) и COVID-19 + ОКС (вариант СС).

Таблица 10 – Агрегация тромбоцитов с индукторами у полиморбидных пациентов в зависимости от наличия аллели Т гена интегрин *ITGA2 C807T*

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	
Медиана (25 % ÷ 75 %)					
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	62,5 (51,0÷65,5) ‡	60,0 (57,0÷66,0) ▮	42,0 (24,0÷52,0) ‡▮	54,0 (36,5÷58,5)	0,004*
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	68,0 (61,0÷72,0) ‡	65,0 (62,0÷70,0) ▮	49,5 (38,0÷63,0) ‡▮	61,0 (52,5÷68,5)	0,012*
Агрегация тромбоцитов с эпинефрином, %	57,0 (52,5÷63,0)	60,0 (53,0÷69,0) ▮	33,0 (22,5÷48,5) ▮	48,5 (32,5÷55,0)	0,012*

Примечания:

*Различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса;

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (вариант СС) и COVID-19 + ОКС (вариант СС) при $p < 0,008(3)$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

▮Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (варианты СТ, ТТ) и COVID-19 + ОКС (вариант СС) при $p < 0,008(3)$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

По данным таблицы 11 при проведении попарных апостериорных сравнений были получены статистически значимые различия между параметрами агрегации тромбоцитов с АДФ ($p=0,006$) у полиморбидных пациентов с COVID-19 (вариант ТТ) и COVID-19 + ОКС (вариант ТТ). Также статистически значимые различия были получены между параметрами агрегации тромбоцитов с АДФ ($p=0,004$) и эпинефрином ($p=0,002$) у полиморбидных пациентов с COVID-19 (варианты ТС, СС) и COVID-19 + ОКС (вариант ТТ).

Таблица 11 – Агрегация тромбоцитов с индукторами у полиморбидных пациентов в зависимости от наличия аллели С гена интегрин *ITGB3* T1565C

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант ТТ n = 16	Варианты ТС и СС n = 9	Вариант ТТ n = 19	Варианты ТС и СС n = 6	
Медиана (25 % ÷ 75 %)					
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	60,5 (53,0÷64,0) ‡	65,0 (57,0÷66,0) ▮	46,5 (25,0÷55,0) ‡▮	56,5 (39,0÷57,0)	0,006*
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	65,0 (59,0÷72,0)	68,0 (64,0÷73,0)	56,5 (40,0÷68,0)	61,0 (49,0÷65,0)	0,026*
Агрегация тромбоцитов с эпинефрином, %	55,0 (42,0÷63,0)	61,0 (56,5÷70,0) ▮	36,0 (23,0÷50,0) ▮	52,5 (41,0÷56,0)	0,008*

Примечания:

*Различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, критерий Краскела-Уоллиса

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (вариант ТТ) и COVID-19; + ОКС (вариант ТТ) при $p < 0,008(3)$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони;

▮Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (варианты ТС, СС) и COVID-19 + ОКС (вариант ТТ) при $p < 0,008(3)$, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Необходимо отметить, что антиагреганты были назначены у 3 человек (12%) с COVID-19 и 25 человек (100%) с COVID-19 + ОКС, $p < 0,001$.

Текущий раздел подтверждает, что у полиморбидных пациентов с COVID-19 и различными аллельными вариантами генов *ITGA2* и *ITGB3* отмечается более выраженная агрегация тромбоцитов с индукторами, чем у полиморбидных лиц с COVID-19 и острым коронарным синдромом, что можно объяснить более редким назначением антиагрегантов, и способствует риску артериальных тромботических осложнений.

Структура полиморбидности у лиц с COVID-19 и полиморфизмом *ITGA2* представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Структура полиморбидности пациентов в зависимости от наличия аллели Т гена интегрин *ITGA2* C807T

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	
Количество пациентов, n					
АГ	7	10	12	11	0,079
ХСН	6 ‡	8	12 ‡	7	0,036*
ФП	4	3	2	0	0,171
Стабильная стенокардия	1	2	1	2	0,899
ОИМ в анамнезе	1 ^	0 ‡	2	9 ^	< 0,001*
НС в анамнезе	0	0	1	1	0,554
ОНМК в анамнезе	0	0	2	0	0,086

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	Вариант СС n = 12	Варианты СТ и ТТ n = 13	
Количество пациентов, n					
ЦВБ, ДЭП	1	1	2	1	0,853
ХОЗАНК	0	1	1	0	0,554
СД 2 типа	4	4	4	1	0,378
Дислипидемия	0	0	2	1	0,253
БА	1	0	1	0	0,521
ХОБЛ	1	1	2	3	0,635
ХБП	6	3	3	4	0,468
Избыточный вес (ИМТ: 25,0 – 29,9)	3	1	3	5	0,334
Ожирение (ИМТ: ≥ 30,0)	8 †	1 †‡	7 ‡	3	0,006*
Анемия	1	2	0	2	0,530
Медиана (25 % ÷ 75 %)					
Индекс Charlson, баллы	4 (2,5÷4,5)	4 (3÷4)	4 (3÷5)	4 (2÷5)	0,796

Примечания:

*Различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, точный критерий Фишера;

†Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (вариант СС и варианты СТ, ТТ) при $p < 0,008(3)$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (вариант СС) и COVID-19 + ОКС (вариант СС) при $p < 0,008(3)$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

^Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (вариант СС) и COVID-19 + ОКС (варианты СТ, ТТ) при $p < 0,008(3)$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (варианты СТ, ТТ) и COVID-19 + ОКС (вариант СС) при $p < 0,008(3)$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 (варианты СТ, ТТ) и COVID-19 + ОКС (варианты СТ, ТТ) при $p < 0,008(3)$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони;

‡Значимое различие групп пациентов с COVID-19 + ОКС (вариант СС и варианты СТ, ТТ) при $p < 0,008(3)$, точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони.

По данным таблицы 12 у полиморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией и ОКС (вариант СС) чаще, чем у полиморбидных пациентов с COVID-19 (вариант СС) и полиморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией + ОКС (варианты СТ и ТТ) наблюдалась хроническая сердечная недостаточность ($p = 0,005$; $p = 0,007$, соответственно). У полиморбидных лиц с коронавирусной инфекцией + ОКС (варианты СТ и ТТ) чаще встречался острый инфаркт миокарда в прошлом, чем у полиморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией + ОКС (вариант СС), COVID-19 (вариант СС) и COVID-19 (варианты СТ и ТТ) ($p = 0,008$; $p = 0,002$; $p < 0,001$, соответственно). Ожирение у полиморбидных лиц с COVID-19 (вариант СС) и коронавирусной инфекцией + ОКС (вариант СС) встречалось чаще, чем у полиморбидных лиц с COVID-19 (варианты СТ и ТТ) ($p = 0,002$; $p = 0,007$, соответственно).

Структура полиморбидности у лиц с COVID-19 и полиморфизмом *ITGB3* представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Структура полиморбидности пациентов в зависимости от наличия аллели С гена интегрин *ITGB3* T1565C

Параметр	Полиморбидные пациенты с COVID-19 n = 25		Полиморбидные пациенты с COVID-19 + ОКС n = 25		p
	Вариант ТТ n = 16	Варианты ТС и СС n = 9	Вариант ТТ n = 19	Варианты ТС и СС n = 6	
Количество пациентов, n					
АГ	11	6	17	6	0,185
ХСН	10	4	14	5	0,354
ФП	5	2	2	0	0,256
Стабильная стенокардия	2	1	3	0	0,780
ОИМ в анамнезе	1	0	8	3	0,010*
НС в анамнезе	0	0	2	0	0,334
ОНМК в анамнезе	0	0	2	0	0,334
ЦВБ, ДЭП	2	0	2	1	0,702
ХОЗАНК	1	0	1	0	0,822
СД 2 типа	5	3	4	1	0,803
Дислипидемия	0	0	2	1	0,321
БА	1	0	1	0	0,822
ХОБЛ	1	1	4	1	0,641
ХБП	6	3	6	1	0,830
Избыточный вес (ИМТ: 25,0 – 29,9)	4	0	7	1	0,191
Ожирение (ИМТ: ≥ 30,0)	5	4	6	4	0,408
Анемия	3	0	1	1	0,372
Медиана (25 % ÷ 75 %)					
Индекс Charlson, баллы	4 (3÷4,5)	4 (1÷4)	4 (3÷5)	4,5 (3÷5)	0,741

Примечания:

*Различие четырех групп значимо при $p < 0,050$, точный критерий Фишера.

По данным таблицы 13 среди исследуемых групп статистически значимых различий выявлено не было, за исключением инфаркта миокарда в прошлом, различающегося только при сравнении всех групп, но не имеющих различия при проведении попарных апостериорных сравнений.

Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм гена *ITGA2* C807T ассоциирован с наличием у полиморбидных пациентов с COVID-19 и коронавирусной инфекцией + ОКС следующих заболеваний: хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе и ожирение; полиморфизм гена *ITGB3* T1565C не ассоциирован с уровнем полиморбидности исследуемых пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У полиморбидных пациентов с COVID-19 обнаружена более выраженная агрегационная активность тромбоцитов, чем у полиморбидных пациентов с COVID-19 и острым коронарным синдромом и острым коронарным синдромом без коронавирусной инфекции. У полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС отмечены более выраженные

изменения тромбоцитарного звена, чем у полиморбидных пациентов с ОКС без COVID-19. Именно коронавирусная инфекция и связанные с ней иммуновоспалительные процессы оказывали основное влияние на количество, размер и агрегационную активность тромбоцитов, способствуя риску возникновения артериальных тромботических осложнений.

2. Полиморбидность лиц с COVID-19 + ОКС, и ОКС без коронавирусной инфекции ассоциирована с более выраженными нарушениями тромбоцитарного гемостаза. У лиц с COVID-19 + ОКС с высокой степенью полиморбидности наблюдается значимо больший объем тромбоцитов по сравнению с пациентами с ОКС без коронавирусной инфекции, как с умеренной ($p=0,003$), так и высокой степенью полиморбидности ($p=0,007$). Степень полиморбидности является важным маркером повышенного тромбообразования у лиц с коронавирусной инфекцией.

3. У полиморбидных пациентов с COVID-19 и полиморфизмами генов *ITGA2* C807T и *ITGB3* T1565C обнаружена более выраженная агрегация тромбоцитов с индукторами, чем у полиморбидных лиц с COVID-19 + ОКС и полиморфизмами данных генов, что можно объяснить более редким назначением антиагрегантов. Влияния минорных аллелей на тромбоциты и тромбоцитарные индексы отмечено не было.

4. Полиморфизм гена *ITGA2* C807T ассоциирован с наличием у полиморбидных пациентов с COVID-19 следующих заболеваний: хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда в анамнезе и ожирение. При этом хроническая сердечная недостаточность чаще выявлялась у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС (вариант CC) ($p=0,036$), а инфаркт миокарда у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС (варианты СТ и ТТ) ($p<0,001$). Ожирение чаще наблюдалось у полиморбидных пациентов с COVID-19 (вариант CC) и у полиморбидных пациентов с COVID-19 + ОКС (вариант CC) ($p=0,006$). Полиморфизм гена *ITGB3* T1565C не ассоциирован с уровнем полиморбидности исследуемых лиц.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования риска артериальных тромботических осложнений у полиморбидных пациентов с COVID-19 необходимо учитывать не только количество тромбоцитов и тромбоцитарные индексы, но и целесообразно проводить оценку агрегации тромбоцитов с индукторами (АДФ, коллаген, эпинефрин).

2. Для определения предрасположенности к повышенному тромбообразованию полиморбидным пациентам с COVID-19 необходимо проводить комплексную оценку наличия сопутствующих заболеваний с целью выявления их влияния на тромбоцитарное звено системы гемостаза.

3. Полиморбидным пациентам с COVID-19 целесообразно проводить оценку полиморфизма генов интегрин *ITGA2* C807T и интегрин *ITGB3* T1565C с целью стратификации риска развития артериальных тромботических событий.

4. Полиморбидным пациентам с COVID-19, у которых наблюдаются высокие значения тромбоцитарных параметров, высокий процент агрегации тромбоцитов с индукторами, высокая степень полиморбидности, наличие минорных аллелей генов *ITGA2* C807T и *ITGB3* T1565C, рекомендуется рассмотреть возможность назначения антиагрегантов, даже в отсутствие сопутствующего ОКС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кадников, Л. И. Картина общего анализа крови и коагулограммы на момент поступления у полиморбидных больных с острым коронарным синдромом, развившемся на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // 16 Национальный конгресс терапевтов с международным участием : сборник тезисов : посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д.

Плетнева, Москва, 17–19 ноября 2021 года. – Москва, 2021. – С. 107.

2. Особенности тромбоцитарного звена системы гемостаза при коронавирусной инфекции COVID-19 / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Т. М. Сайфутдинов, Л. И. Кадников, М. А. Шамбатов, В. Е. Испавский, А. В. Рябинина. – DOI 10.25555/THR.2022.3.1026 // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2022. – № 3. – С. 15–22.

3. Кадников, Л. И. Характеристика тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациентов с инфарктом миокарда и новой коронавирусной инфекцией / Л. И. Кадников, Н. В. Изможерова, А. А. Попов. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2022. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 400–405. – Загл. с титул. экрана.

4. Анализ особенностей тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и инфарктом миокарда, развившимся на фоне новой коронавирусной инфекции на момент госпитализации / Л. И. Кадников, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, О. Ю. Ольшванг. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2022. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 405–411. – Загл. с титул. экрана.

5. Кадников, Л. И. Картина полиморбидности больных с острым инфарктом миокарда и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / Л. И. Кадников, В. Е. Испавский // V Терапевтический форум "Мультидисциплинарный больной", V Всероссийская конференция молодых терапевтов : сборник тезисов, 26-27 мая, 2022 г., Санкт-Петербург. – Москва, 2022. – С. 78-79.

6. Экзогенные глюкокортикоиды и тромбоцитарное звено системы гемостаза при COVID-19 / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников, Я. В. Лившиц, А. Д. Куштыева, А. А. Никонова, В. М. Бахтин, М. А. Шамбатов. – DOI 10.18565/pharmateca.2022.5.8-14 // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 5. – С. 8–15.

7. Роль полиморфизма гена T1565C, кодирующего интегрин бета-3 в развитии тромботических событий и его влияние на эффективность антитромбоцитарной терапии / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Л. И. Кадников, В. Е. Испавский, М. А. Шамбатов, Г. Г. Браженко, Д. В. Салов. – DOI 10.25557/0031-2991.2023.02.94-105 // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2023. – Т. 67, № 2. – С. 94–105.

8. Кадников, Л. И. Влияние полиморбидности пациентов с острым коронарным синдромом и новой коронавирусной инфекцией на тромбоцитарное звено системы гемостаза // VI Съезд терапевтов Уральского федерального округа : сборник тезисов, Екатеринбург, 23-24 июня 2022 года / Российское научное медицинское общество терапевтов. – Екатеринбург, 2022. – С. 27-28.

9. Кадников, Л. И. Влияние полиморфизма маркеров T1565C гена *ITGB3*, C807T гена *ITGA2* и 5G(-675)4G гена *SERPINE1* на агрегацию тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19 // Терапия. – 2023. – Т. 9, № S7(69). – С. 366.

10. Испавский В. Е. Особенности сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных острым коронарным синдромом и COVID-19 / В. Е. Испавский, Л. И. Кадников // III научно-образовательный форум : сборник проектов конкурса «Всероссийская научная школа «Медицина молодая», 07 декабря 2023 года / Международный фонд развития биомедицинских

технологий им. В.П. Филатова. – Москва, 2023. – С. 257-261.

11. Тромбоцитарное звено гемостаза у полиморбидных пациентов с острым коронарным синдромом и COVID-19 / Л. И. Кадников, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова. – DOI 10.21518/ms2024-018 // Медицинский Совет. – 2024. – Т. 18, № 6. – С. 267–274.

12. Кадников, Л. И. Особенности тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с COVID-19 и полиморфизмом гена интегрина ITGA2 C807T. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей IX Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, Екатеринбург, 17-18 апреля 2024 г. / ответственный редактор Я. Г. Божко. – Екатеринбург, 2024 – С. 256-260. – URL: <https://elib.usma.ru/handle/usma/21157?mode=full> (дата обращения: 04.10.2024).

13. Кадников, Л. И. Коморбидность пациентов с COVID-19 и острым коронарным синдромом // Терапия. – 2024. – Т. 10, № S3(75). – С. 69.

14. Platelet parameters and platelet aggregation in patients with COVID-19 and acute coronary syndrome / N. V. Izmozherova, I. P. Antropova, A. A. Popov, L. I. Kadnikov // XXXII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) : Abstract Book, Virtual congress, June 22-26, 2024 / International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). – Bangkok, 2024. – URL: <https://isth2024.eventscribe.net/SearchByBucket.asp?f=CustomPresfield98&pfp=BrowsebyBucket> (date of access: 04.10.2024).

15. Оценка тромбоцитарного компонента гемостаза у пациентов с COVID-19 / Л. И. Кадников, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова. – DOI 10.18565/therapy.2024.7.43-49 // Терапия. – 2024. – Т. 10, № 7. – С. 43–49.

16. Кадников, Л. И. Влияние полиморбидности пациентов с COVID-19 на тромбоцитарное звено системы гемостаза // Терапия. – 2024. – Т. 10, № S8(80). – С. 373.

17. Оценка полиморбидности пациентов с COVID-19 и полиморфизмами C807T гена ITGA2 и T1565C гена ITGB3 / Л. И. Кадников, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, И. П. Антропова, Е. В. Кудрявцева. – DOI 10.52420/umj.23.6.45 // Уральский медицинский журнал. – 2024. – Т. 23, № 6. – С. 45–57.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

COVID-19 – COronaVirus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года)
ITGA2 – integrin subunit alpha 2 (интегрин альфа-2)
ITGB3 – integrin subunit beta 3 (интегрин бета-3)
MERS – Middle East respiratory syndrome (Ближневосточный респираторный синдром)
PLR – platelet-lymphocyte ratio (отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов)
SARS – severe acute respiratory syndrome (тяжёлый острый респираторный синдром)
АГ – артериальная гипертензия
АДФ – аденозиндифосфат
АСК – ацетилсалициловая кислота
БА – бронхиальная астма
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия
ИМТ – индекс массы тела
ИФА – иммуноферментный анализ
КАГ – коронароангиография
КТ – компьютерная томография
КФК – креатинфосфокиназа
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
НС – нестабильная стенокардия
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПЦР – полимеразная цепная реакция
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХОЗАНК – хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография

Кадников Леонид Игоревич

Прогнозирование риска артериальных тромботических осложнений у
полиморбидных пациентов с новой коронавирусной инфекцией

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.02
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от __.__.____ г.

Подписано в печать __.__.____ г.

Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 1,0.

Заказ №____. Тираж __ экз.

Отпечатано в типографии ООО «Издательство УМЦ УПИ»

г. Екатеринбург, ул. Гагарина, 35а, оф. 2

Тел.: (343) 362-91-16, 362-91-17